



別紙様式第5

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成23年3月10日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実施施設	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1 (郵便番号 812-8582)
	名称	九州大学病院 (電話番号: 092-642-5047 (戦略企画課研究支援係)) (FAX番号: 092-642-5064 (戦略企画課研究支援係))
	代表者 役職名・氏名	九州大学病院病院長・久保千春 (職印)

下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
血管新生因子(線維芽細胞増殖因子: FGF-2) 遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢(閉塞性動脈硬化症、バージャー病)に対する血管新生遺伝子治療臨床研究	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授 前原 喜彦


別紙様式第5の別添

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

(受付番号)	(初回申請年月日)
	平成14年10月28日

研究の名称	血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、バージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成18年1月31日（承認日） から 60ヶ月間 まで

総括責任者	所属部局の所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	所属機関・部局・職	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授	
	氏名	前原 喜彦（まえはら よしひこ） 	
実施の場所	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	名称	九州大学病院 第2外科病棟、遺伝子治療室	
	連絡先	福岡市東区馬出3丁目1-1（電話番号092-642-5461）	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	砂川 賢二	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学・教授	副総括責任者：臨床分野、臨床研究の評価と総括臨床分野からの研究計画の推進 ベクターの設計、構築、管理、基礎分野からの研究計画の推進 臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進、安全性情報収集の指揮監督
	江頭 健輔	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学・准教授	
	米満 吉和	九州大学大学院薬学研究院・客員教授	
	岡崎 仁	九州大学病院・第2外科・助教	
協力研究者	(九州大学病院) 本田 浩（放射線科・教授）、池田 康博（眼科・助手）、郡谷 篤史（第2外科・医員） (九州大学大学院医学研究院) 柳 雄介（ウイルス学・教授）、中川 和憲（病理病態学・講師）、 岡野 慎士（病理病態学・臨床助教）、鬼丸 満穂（病理病態学・助教）、 久良木 亮一（消化器・総合外科学、大学院生）、吉田 久美（薬学研究院・客員助教）、 原田 結（薬学研究院・特別研究生）、斉藤 智（薬学研究院・特別研究生） (外部研究協力者) 永井 美之（理化学研究所感染症研究ネットワークセンター長・名古屋大学名誉教授） 古森 公浩（名古屋大学血管外科・教授）、今泉 勉（久留米大学第3内科・教授） 室原 豊明（名古屋大学器官制御内科・教授） 加藤 篤（国立感染症研究所・ムンプス感染研究部・室長） 長谷川 護（ディナバック株式会社・代表取締役社長）		

審査委員会の意見	後述：「その後の対応状況」参照	
	審査委員会の長の職名	氏 名
	九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会・委員長 九州大学生体防御医学研究所 ゲノム機能制御学部門ゲノム病態学分野 教授	谷 憲三朗 
研究の区分	遺伝子治療臨床研究	遺伝子標識臨床研究
研究の概要	<p>FontaineⅢ・Ⅳ度の重症虚血肢による肢切断は、QOLの悪化のみならず生命予後も進行大腸癌より悪い重篤な疾患であり、有効な治療法は確立していない。</p> <p>我々は独自に開発したセンダイウイルスベクターによる血管新生因子（塩基性線維芽細胞増殖因子：FGF-2）を用いた遺伝子治療が下肢重症虚血の救肢に最も効果的であることを動物実験で見出した。</p> <p>本臨床研究計画では、1）ヒトにおけるSeV/dF-hFGF2投与の安全性を明らかにし（主要エンドポイント）、2）臨床効果を示すと考えられる投与量を決定する（副次エンドポイント）ことを目的とする。</p>	
対象疾患	閉塞性動脈硬化症あるいは閉塞性血栓性動脈炎患者〔FontaineⅢ度あるいはⅣ度（Rutherford慢性虚血肢重症度分類Ⅲ度6群を除く）〕で、人工血管あるいは自家静脈グラフトによる大腿動脈以下の血行再建術の適応がなく、2週間の継続した薬物療法（血管拡張剤および／または抗血小板剤）で改善が見られない患者、かつ40歳以上の症例。	
重大事態等の発生時期	<p>発生時期：2010年11月9日</p> <p>なお本重大事態については、研究者の確認がなされた2010年11月25日を以て、本重大事態の認知日時とした。</p> <p>重大事態の概略：第1腰椎圧迫骨折</p>	
重大事態等の内容及びその原因	<p>本症例の経過を以下に記す。</p> <p>1993年6月より両下肢閉塞性動脈硬化症のため、両下肢の間欠性跛行が出現。全長・全周にわたる高度の石灰化のため手術適応がなく、歩行距離も200m程度であったため内服治療のみにて外来で経過観察。</p> <p>2007年9月頃より、右下肢に安静時疼痛が出現、同肢の間欠性跛行出現距離が50mほどに低下。血管拡張剤・抗血小板剤の継続投与を行ったが改善が見られず、血管新生遺伝子治療の適応となった。</p> <p>臨床研究登録時の罹患肢の病期：Fontaine分類Ⅲ度、Rutherford分類Ⅱ度-4群。</p> <p>〔経過〕</p> <p>2007年10月22日：本臨床研究への症例登録（症例登録番号：201）</p> <p>2007年11月6日：臨床研究薬投与実施（右肢：ステージ2：1.63 x 10⁸ciu）</p> <p>2008年5月9日：臨床研究薬投与後6カ月のvisit/観察期間終了。</p> <p>観察期間6カ月の間に重篤な有害事象発生は認めず、また、原疾患に関する通常考えられない悪化も認めていない。</p> <p>以後、月1回の外来フォロー</p> <p>2008年11月13日：臨床研究薬投与後12カ月のvisit/追跡期間終了。</p> <p>以後、外来にて経過観察</p>	

	<p>2010年9月17日：外来受診歴あり。症状の改善（安静時痛なし、跛行なし）が維持されていることを確認。</p> <p>2010年10月22日：臨床試験コーディネータ（CRC）からの追跡調査目的の電話連絡にて、特段の異常が無いことを確認。</p> <p>2010年11月9日：（臨床研究薬投与3年0ヶ月後） 自転車で走行中に転倒し、福岡記念病院に緊急入院。 第一腰椎の圧迫骨折と診断される。</p> <p>2010年11月11日：コルセット装着による保存的治療を開始。</p> <p>2010年11月25日：CRCからの追跡調査目的の電話連絡にて、被験者が入院中であることを認知。 速やかに協力研究者・久良木亮一医師より福岡記念病院の主治医である本家 秀文医師へ照会。被験者への処置と病状を確認。 「NSAID 内服による腰痛コントロールとリハビリを施行し、現在自力歩行可。原疾患に関する症状の悪化等は無く、12月1日に退院予定である。」との連絡を受ける。</p>
その後の対応状況	<p>標準業務手順書に則り、有害事象発生の認知より15日以内に、先進医療適応評価委員会における症例のレビューが行われた（2010年12月9日）。</p> <p>同委員会では、有害事象発生に関する各委員への周知、経過中の臨床データ等の資料、ならびに本症例の経過に関する研究者の意見（遺伝子治療臨床研究において発生した重篤な有害事象（症例登録番号201：転倒による第一腰椎の圧迫骨折）に関する報告書）が書面で提出され、これらの資料をもとに、(1) 当該有害事象と臨床研究薬の因果関係について、および(2) 今後の対応策について詳細に検討された。</p> <p>その結果、臨床研究薬投与後3年0ヶ月に本症例に発生した転倒による第一腰椎の圧迫骨折については、</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 自転車で自走中に転倒し、発生した事象であること (2) 転倒の原因として、脳神経系の器質性疾患は画像上認められておらず、以前から罹患している軽度の白内障以外に視覚機能等に関する新たな異常も検出されていないこと、また明確な電解質異常や代謝異常等を示唆する所見は無く、また意識障害につながる可能性がある不整脈等も認められていないこと、 <p>から、転倒の原因を何らかの本試験薬投与に起因する新たな器質的障害によるものとする可能性は医学的見地から比較的低いと推察され、従って偶発した事象であると判断することが妥当であるという結論に至り、臨床研究の継続は可と判断された。</p> <p>先進医療適応評価委員会における以上の検討内容、ならびに研究者より提出された報告書を踏まえ、2011年2月10日付で遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会にて、本重大事態の医学的・倫理的審査が行われた。</p> <p>その結果、先進医療適応評価委員会における検討内容と判断は、妥当であると結論した。</p> <p>以上の各委員会における検討内容とその審議結果について、病院長への報告の後に、所轄官庁へ最終報告することとした。</p>

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 A 列 4 番とすること。
2. この申請書は、正本 1 通及び副本 2 通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙（ ）のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあっては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。



別紙様式第 5

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成 23 年 3 月 10 日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実 施 施 設	所 在 地	福岡市東区馬出 3 丁目 1 - 1 (郵便番号 812-8582)
	名 称	九州大学病院 (電話番号：092-642-5047 (戦略企画課研究支援係)) (FAX 番号：092-642-5064 (戦略企画課研究支援係))
	代 表 者 役 職 名・氏 名	九州大学病院病院長・ 久保 千春 (職印)

下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

記

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 の 課 題 名	総 括 責 任 者 の 所 属 ・ 職 ・ 氏 名
血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、バージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授 前原 喜彦


別紙様式第5の別添

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

(受付番号)	(初回申請年月日)
	平成14年10月28日

研究の名称	血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、バージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成18年1月31日（承認日） から 60ヶ月間 まで

総括責任者	所属部局の所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	所属機関・部局・職	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授	
	氏名	前原 喜彦（まえはら よしひこ） 	
実施の場所	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	名称	九州大学病院 第2外科病棟、遺伝子治療室	
	連絡先	福岡市東区馬出3丁目1-1（電話番号092-642-5461）	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	砂川 賢二	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学・教授	副総括責任者：臨床分野、臨床研究の評価と総括 臨床分野からの研究計画の推進
	江頭 健輔	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学・准教授	
	米満 吉和	九州大学大学院薬学研究院・客員教授	ベクターの設計、構築、管理、基礎分野からの研究計画の推進 臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進、安全性情報収集の指揮監督
	岡崎 仁	九州大学病院・第2外科・助教	
協力研究者	(九州大学病院) 本田 浩（放射線科・教授）、池田康博（眼科・助手）、郡谷 篤史（第2外科・医員） (九州大学大学院医学研究院) 柳 雄介（ウイルス学・教授）、中川 和憲（病理病態学・講師）、 岡野 慎士（病理病態学・臨床助教）、鬼丸 満穂（病理病態学・助教）、 久良木 亮一（消化器・総合外科学、大学院生）、吉田 久美（薬学研究院・客員助教）、 原田 結（薬学研究院・特別研究生）、斉藤 智（薬学研究院・特別研究生） (外部研究協力者) 永井 美之（理化学研究所感染症研究ネットワークセンター長・名古屋大学名誉教授） 古森 公浩（名古屋大学血管外科・教授）、今泉 勉（久留米大学第3内科・教授） 室原 豊明（名古屋大学器官制御内科・教授） 加藤 篤（国立感染症研究所・ムンプス感染研究部・室長） 長谷川 護（ディナバック株式会社・代表取締役社長）		

審査委員会の意見	後述：「その後の対応状況」参照	
	審査委員会の長の職名	氏 名
	九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会・委員長 九州大学生体防御医学研究所 ゲノム機能制御学部門ゲノム病態学分野 教授	谷 憲三郎 
研究の区分	遺伝子治療臨床研究	遺伝子標識臨床研究
研究の概要	<p>FontaineⅢ・Ⅳ度の重症虚血肢による肢切断は、QOLの悪化のみならず生命予後も進行大腸癌より悪い重篤な疾患であり、有効な治療法は確立していない。</p> <p>我々は独自に開発したセンダイウイルスベクターによる血管新生因子（塩基性線維芽細胞増殖因子：FGF-2）を用いた遺伝子治療が下肢重症虚血の救肢に最も効果的であることを動物実験で見出した。</p> <p>本臨床研究計画では、1）ヒトにおける SeV/dF-hFGF2 投与の安全性を明らかにし（主要エンドポイント）、2）臨床効果を示すと考えられる投与量を決定する（副次エンドポイント）ことを目的とする。</p>	
対象疾患	閉塞性動脈硬化症あるいは閉塞性血栓性動脈炎患者〔FontaineⅢ度あるいはⅣ度（Rutherford慢性虚血肢重症度分類Ⅲ度6群を除く）〕で、人工血管あるいは自家静脈グラフトによる大腿動脈以下の血行再建術の適応がなく、2週間の継続した薬物療法（血管拡張剤および／または抗血小板剤）で改善が見られない患者、かつ40歳以上の症例。	
重大事態等の発生時期	<p>発生時期：2010年12月6日</p> <p>なお本重大事態については、研究者の確認がなされた2010年12月13日を以て、本重大事態の認知日時とした。</p> <p>重大事態の概略：罹患肢（右下肢：臨床研究薬投与肢）の病状進行（既存バイパス閉塞とそれに起因する右第1趾壊疽）に対する大切断阻止を目的とした緊急避難的右大腿-前脛骨動脈バイパス術+右第1趾の外科的切断</p>	
重大事態等の内容及びその原因	<p>本症例の経過を以下に記す。</p> <p>2002年2月に右下肢の安静時疼痛発症。6月17日に右大腿-前骨脛骨動脈バイパス施行。2008年11月に右第2～4趾潰瘍出現し、パージャー病と臨床診断されるも手術適応無しと判断。同月、疼痛制御のため脊髄刺激装置（リード）挿入術施行。以後保存的治療を行うも、病状は遷延化していたため、遺伝子治療臨床研究の適応評価を開始した。臨床研究登録時の罹患肢の病期：Fontaine分類Ⅳ度（右第4趾に56mm²の虚血性潰瘍あり、時々鎮痛剤を使用する程度の安静時疼痛あり）、Rutherford分類Ⅲ度-5群。</p> <p>〔経過〕</p> <p>2009年6月3日：本臨床研究への症例登録（症例登録番号：403） 本臨床研究登録時のスクリーニング検査として2009年6月9日に上部消化管内視鏡検査を施行。多発性胃潰瘍を認め、6月9日からタケプロンOD錠30mg/day内服を開始。同6月22日の経過観察内視鏡にて潰瘍の癒痕化を確認。生検にて悪性所見を認めなかった。</p> <p>2009年7月28日：臨床研究薬投与実施（右肢：ステージ4：5 x 10⁹ciu/60kg） 右第4趾の虚血性潰瘍は1ヶ月以降上皮化し、安静時疼痛は残存するも軽減した。</p> <p>2009年8月27日：投与後28日目の上部消化管内視鏡検査を施行。 慢性胃炎を認めるも、特に潰瘍癒痕に著変を認めず。</p> <p>2010年2月4日：臨床研究薬投与後6カ月のvisit/観察期間終了。</p>	

観察期間 6 カ月の間に重篤な有害事象発生は認めず、また、原疾患に関する通常考えられない悪化も認めていない。

以後、月 1 回の外来フォロー

2010 年 7 月 29 日：臨床研究薬投与後 12 カ月の visit/追跡期間終了。

2010 年 8 月 25 日：追跡調査のための電話連絡にて、特段の異常が無いことを確認。

2010 年 8 月 28 日：(臨床研究薬投与後 約 1 年 1 ヶ月後)

午前中に吐血し、福岡 徳州会病院に入院。上部消化管内視鏡にて胃体部潰瘍からの出血を確認。内視鏡下で止血術および輸血を施行し、症状は安定化。

2010 年 8 月 30 日：被験者より担当 CRC へ上記について連絡。

速やかに分担研究者・岡崎より徳州会病院の主治医である村上 楽 医師へ照会。被験者への処置と病状を確認のうえ、8 月 31 日に九州大学病院へ転院することを決定。

2010 年 8 月 31 日：九州大学病院へ転院。

右足部の色調不良を確認。既存右大腿部一前脛骨動脈バイパスの閉塞を確認。吐血時の血圧低下とワーファリン中断によるものと考えられた。この頃より安静時疼痛が再燃。

(同日、重大事態として所管官庁へ速報を実施。11 月 18 日付で最終報告を実施)

2010 年 9 月 10 日：入院中黒色便みられるも吐血、胃部不快、眩暈等なく経過し退院。
(9 月 29 日の内視鏡検査にて、胃潰瘍の癒痕化を確認)

2010 年 9 月 22 日：第二外科受診。右第 1 趾先端部黒色化。爪周辺より排膿少量あり。

2010 年 10 月 22 日：被験者の希望にて、自家骨髄細胞移植療法の適応確認を目的として久留米大学病院へ検査入院。

2010 年 11 月 29 日：被験者より担当 CRC へ、自家骨髄細胞移植療法の適応は無く、近日中に外科的切断および再バイパス手術を施行する予定との連絡あり。詳細が決まり次第連絡するよう依頼し了承される。

2010 年 11 月 30 日：分担研究者・岡崎助教より久留米大学病院の主治医である岡崎 悌之 医師へ照会。被験者への処置と病状、施術予定について確認。

被験者の希望を加味し、趾切断の場合は久留米大学病院にて実施(大切断阻止を目的として、緊急避難的にバイパスを追加する可能性あり)、下腿部より上位での切断を要する場合は、九州大学病院へ転院して頂くよう同意を得る。手術日程は未定であり、実施時に連絡するとの旨。

2010 年 12 月 6 日：(臨床研究薬投与後 約 1 年 4 ヶ月後)

担当 CRC より被験者へ電話連絡するもつながらず。
久留米大学病院にて救肢を目的とした緊急避難的右大腿 - 前脛骨動脈バイパス術 + 右第 1 趾切断を実施。

2010 年 12 月 13 日：夕刻、被験者より担当 CRC へ上記について連絡。現在車椅子にて移動しており、リハビリを行っているとの連絡を受ける。

分担研究者・岡崎助教より久留米大学病院・岡崎 悌之 医師へ照会。被験者への処置と病状について確認を実施。

その後の対応状況	<p>標準業務手順書に則り、有害事象発生の認知より 15 日以内に、先進医療適応評価委員会における症例のレビューが行われた（2010 年 12 月 28 日）。</p> <p>同委員会では、有害事象発生に関する各委員への周知、経過中の臨床データ等の資料、ならびに本症例の経過に関する研究者の意見（遺伝子治療臨床研究において発生した重篤な有害事象（症例登録番号 403：罹患肢（右下肢：臨床研究薬投与肢）の病状進行（既存バイパス閉塞とそれに起因する右第 1 趾壊疽）に対する大切断阻止を目的とした緊急避難的右大腿 - 前脛骨動脈バイパス術＋右第 1 趾の外科的切断）に関する報告書）が書面で提出され、これらの資料をもとに、(1) 当該有害事象と臨床研究薬の因果関係について、および(2) 今後の対応策について詳細に検討された。</p> <p>その結果、臨床研究薬投与後 1 年 4 ヶ月に本症例に発生した重大事態については、臨床研究薬との因果関係については完全には否定できないものの、</p> <p>(1) 2010 年 8 月 28 日（臨床研究薬投与後約 1 年 1 ヶ月後）に胃潰瘍による吐血を発症、内視鏡的緊急止血術が実施されワーファリンが中止された時期に一致して罹患肢（臨床研究薬投与肢）の安静時疼痛が発症、同 8 月 31 日の九州大学病院転院時には既存バイパスグラフトの閉塞が確認されたこと、</p> <p>(2) 退院時（臨床研究薬投与後 2 週）までのゲノムコピー検査において、本症例では血液中・尿中に臨床研究薬の成分は検出限界以下であり、臨床研究薬の体内残存を積極的に示唆する所見に乏しいこと、</p> <p>から、今回発生した重篤な有害事象と臨床研究薬投与の直接的な因果関係を示唆する積極的な所見に乏しく、吐血の際に発生した一過性の血圧低下とワーファリン中止により既存バイパスグラフトが閉塞し、下腿部以下全体の in flow が低下したことによる急激な虚血症状の悪化の結果であるとする事が、医学的見地から妥当と判断された。</p> <p>先進医療適応評価委員会における以上の検討内容、ならびに研究者より提出された報告書を踏まえ、2011 年 2 月 10 日付で遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会にて、本重大事態の医学的・倫理的審査が行われた。</p> <p>その結果、先進医療適応評価委員会における検討内容と判断は、妥当であると結論した。</p> <p>以上の各委員会における検討内容とその審議結果について、病院長への報告の後に、所轄官庁へ最終報告することとした。</p>
----------	---

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 A 列 4 番とすること。
2. この申請書は、正本 1 通及び副本 2 通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙（ ）のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。

別紙様式第5

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

平成23年4月15日

厚生労働大臣 殿

実施施設	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1 (郵便番号:812-8582)
	名称	九州大学病院 (電話番号:092-642-5082 (戦略企画課研究支援係)) (FAX番号:092-642-5008 (戦略企画課研究支援係))
	代表者 役職名・氏名	九州大学病院病院長・久保千春



下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
血管新生因子(線維芽細胞増殖因子:FGF-2)遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢(閉塞性動脈硬化症、バージャー病)に対する血管新生遺伝子治療臨床研究	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授 前原 喜彦


別紙様式第5の別添

遺伝子治療臨床研究重大事態等報告書

(受付番号)	(初回申請年月日)
	平成14年10月28日

研究の名称	血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、バージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成18年1月31日（承認日） から 60ヶ月間 まで

総括責任者	所属機関の所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	所属機関・部門・室	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授	
	氏名	前原 喜彦（まえはら よしひこ）	
実施の場所	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	名称	九州大学病院 第2外科病棟、遺伝子治療室	
	連絡先	福岡市東区馬出3丁目1-1（電話番号092-642-5461）	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	砂川 賢二	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学・教授	副総括責任者：臨床分野、臨床研究の評価と総括 臨床分野からの研究計画の推進 ベクターの設計、構築、管理、基礎分野からの研究計画の推進 臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進、安全性情報収集の指揮監督
	江頭 健輔	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学・准教授	
	米満 吉和	九州大学大学院薬学研究院・客員教授	
	岡崎 仁	九州大学病院・第2外科・助教	
協力研究者	(九州大学病院) 本田 浩（放射線科・教授）、池田 康博（眼科・助手）、郡谷 篤史（第2外科・医員） (九州大学大学院医学研究院) 柳 雄介（ウイルス学・教授）、中川 和憲（病理病態学・講師）、 岡野 慎士（病理病態学・臨床助教）、鬼丸 満穂（病理病態学・助教）、 久良木 亮一（消化器・総合外科学、大学院生）、吉田 久美（薬学研究院・客員助教）、 原田 結（薬学研究院・特別研究生）、斎藤 智（薬学研究院・特別研究生） (外部研究協力者) 永井 美之（理化学研究所感染症研究ネットワークセンター長・名古屋大学名誉教授） 古森 公浩（名古屋大学血管外科・教授）、今泉 勉（久留米大学第3内科・教授） 室原 豊明（名古屋大学器官制御内科・教授） 加藤 篤（国立感染症研究所・ムンプス感染研究部・室長） 長谷川 護（ディナベック株式会社・代表取締役社長）		

審査委員会の意見	後述：「その後の対応状況」参照	
	審査委員会の長の職名	氏 名
	九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会・委員長 九州大学生体防御医学研究所 ゲノム機能制御学部門ゲノム病態学分野 教授	谷 憲三朗 
研究の区分	遺伝子治療臨床研究	遺伝子標識臨床研究
研究の概要	<p>FontaineⅢ・Ⅳ度の重症虚血肢による肢切断は、QOLの悪化のみならず生命予後も進行大腸癌より悪い重篤な疾患であり、有効な治療法は確立していない。</p> <p>我々は独自に開発したセンダイウイルスベクターによる血管新生因子（塩基性線維芽細胞増殖因子：FGF-2）を用いた遺伝子治療が下肢重症虚血の救肢に最も効果的であることを動物実験で見出した。</p> <p>本臨床研究計画では、1）ヒトにおける SeV/dF-hFGF2 投与の安全性を明らかにし（主要エンドポイント）、2）臨床効果を示すと考えられる投与量を決定する（副次エンドポイント）ことを目的とする。</p>	
対象疾患	閉塞性動脈硬化症あるいは閉塞性血栓性動脈炎患者【FontaineⅢ度あるいはⅣ度（Rutherford 慢性虚血肢重症度分類Ⅲ度 6 群を除く）】で、人工血管あるいは自家静脈グラフトによる大腿動脈以下の血行再建術の適応がなく、2 週間の継続した薬物療法（血管拡張剤および/または抗血小板剤）で改善が見られない患者、かつ 40 歳以上の症例。	
重大事態等の発生時期	発生時期：2011 年 1 月 25 日 重大事態の概略：既存冠動脈瘤に起因する狭心症に対する（左内胸動脈を用いた）冠動脈バイパス術＋冠動脈瘤縫縮術	
重大事態等の内容及びその原因	<p>本症例の経過を以下に記す。</p> <p>2002 年頃に慢性閉塞性動脈硬化症と診断。薬物治療による改善見られず。2003 年 8 月 25 日に右大腿－膝上膝窩動脈バイパス術施行。2007 年 12 月 6 日同グラフトの閉塞確認、2008 年 1 月に右下肢の高度間歇性跛行および重度安静時痛が出現。</p> <p>従って、遺伝子治療臨床研究の適応評価を開始した。</p> <p>臨床研究登録時の罹患肢の病期：Fontaine 分類Ⅲ度、Rutherford 分類Ⅱ度－4 群。</p> <p>【経過】</p> <p>2008 年 2 月 7 日 本臨床研究への症例登録（症例登録番号：204）</p> <p>2008 年 2 月 14 日 スクリーニング検査のための下肢 IA-DISA 施行の際、同時に冠動脈疾患の有無の検索のため心臓カテーテル検査実施。左回施枝に 75%、左前下行枝に 75% 狭窄、LAD#7 に直径 1cm 大の冠動脈瘤が認められたが、負荷心筋シンチにおいて還流欠損部もなく、心拍出量も十分に保たれていることから、通常の外科手術程度の侵襲には十分に耐術可能であること、および遺伝子治療の実施により冠動脈狭窄ならびに冠動脈瘤のリスクが増大する可能性も低いと判断された。特に冠動脈瘤については、九州大学病院 第一内科循環器グループおよび同院心臓外科の専門医により、積極的治療の適応は無く、経過観察が妥当と判断された。</p> <p>2008 年 3 月 7 日 先進医療適応評価委員会にて以下 3 つの条件付きで適応症例と判断される。</p> <p>①一過性の血圧上昇に関する研究者の判断、②冠動脈瘤について現段階での手術適応の有無に関する専門家の見解について書面提出、③ ①および②の状態を説明したうえで</p>	

	<p>の臨床研究参加の同意再確認および精神科専門医による診察。 同日、上記対応のうえ、冠動脈瘤について被験者に説明したうえでの追加の同意を取得した。</p> <p>2008年3月11日 臨床研究薬投与実施（右肢：ステージ2：1.79 x 10⁸ciu (2.0 x 10⁸ciu/60kg)。臨床研究薬の投与前は安静時疼痛のためトレッドミル負荷不能であったが、投与後より疼痛は速やかに改善し、自立歩行可能となった。</p> <p>2008年9月18日 臨床研究薬投与後6カ月のvisit/観察期間終了。 観察期間6カ月の間に重篤な有害事象発生は認めず、また、原疾患に関する通常考えられない悪化も認めていない。</p> <p>以後、九州大学病院 第二外科にて外来フォロー。高血圧・糖尿病に関しては近院の外来内科を定期受診。</p> <p>2010年5月12日(臨床研究薬投与後2年2ヶ月) 担当臨床研究コーディネーター(CRC)へ被験者家族より胸部症状があるため受診希望の連絡あり。</p> <p>2010年6月9日 九州大学病院受診。仕事後の息苦しさ、脈が速くなる感を訴える。心電図・トレッドミル・UCG 施行。右腎動脈起始部 PSV = 250 の所見があり、右腎動脈起始部狭窄による腎血管性高血圧、上腸間膜動脈起始部狭窄と診断される。</p> <p>2010年7月5日 精査目的にて九州大学病院第一内科入院、翌日冠動脈 CT 施行。LAD#7 に既存の径 6-7 mm の嚢状動脈瘤と瘤遠位の LAD1 に石灰化と 50% 程度の狭窄を認める。</p> <p>2010年7月9日 心臓カテーテル検査施行。LCx#11 等に中等度狭窄あるものの高度狭窄は認められず。</p> <p>2010年7月12日 難治性高血圧および進行する腎機能低下に対し経皮的右腎動脈形成術施行。術後徐々に血圧は正常化。左上肢の穿刺部に巨大血腫形成するも、その後消退。7月17日退院となり、以後外来フォロー。</p> <p>2010年8月11日 既存冠動脈瘤の手術適応判断のため、同院心臓外科受診。時に虚血症状を呈することから心拍動下バイパス適応と判断され、本人・家族へ説明。「緊急性は無いので、本人の都合が良い時期に手術しましょう」と説明される。</p> <p>2011年1月18日 手術目的にて入院。</p> <p>2011年1月25日 (臨床研究薬投与後2年10ヶ月) 冠動脈バイパス術および冠動脈瘤縫縮術施行。</p>
<p>その後の対応状況</p>	<p>標準業務手順書に則り、有害事象発生の認知より 15 日以内に、先進医療適応評価委員会における症例のレビューが行われた (2011年2月8日 開催審議、同2月16日および2月28日 書面回議)。</p> <p>同委員会では、有害事象発生に関する各委員への周知、経過中の臨床データ等の資料、ならびに本症例の経過に関する研究者の意見 (遺伝子治療臨床研究において発生した重篤な有害事象に関する報告書 (症例登録番号 204 : 既存冠動脈瘤に起因する狭心症に対する心拍動下冠動脈バイパス術および動脈瘤縫縮術)) が書面で提出され、これらの資料をもとに、(1) 当該有害事象と臨床研究薬の因果関係について、および (2) 今後の対応策について詳細に検討された。</p> <p>その結果、臨床研究薬投与後 2 年 10 ヶ月に本症例に発生した重大事態については、臨床研究薬との因果関係については完全には否定できないものの、</p> <p>(1) 本症例は臨床研究薬投与前より冠動脈瘤が存在したが、スクリーニング検査時は無症候性であったため積極的な手術適応は無く、臨床研究薬が投与された。臨床研究薬投与後の観察期間中、2 年 2 ヶ月後頃より胸部症状が発現し、手術適応とされたものであること</p>

(2) 冠動脈瘤の手術適応は症状を基に相対的に判断されるが、一般に 6mm 程度を越えると狭心症が見られるようになり、心臓外科により手術適応と判断された。従って、本症例における重篤な有害事象の原因は既存冠動脈狭窄と瘤の合併に伴う狭心症症状の発生であると考えられ、同疾患の経過中に十分に予測される経過であったと考えられること

(3) フォローアップの経過で、冠動脈瘤の増大傾向が指摘されており、自然経過以外の原因の一つとして動脈硬化の進展の可能性を考慮しなければならないが、本症例の経過中、動脈硬化巣に対し進展促進する因子として重要なものであることが報告されている血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の有意な増加は確認されていないこと

(4) 退院時 (臨床研究薬投与後 2 週) までのゲノムコピー検査において、本症例では血液中・尿中に臨床研究薬の成分は検出限界以下であり、臨床研究薬の体内残存を積極的に示唆する所見に乏しいこと、

から、今回発生した重篤な有害事象と臨床研究薬投与の直接的な因果関係を示唆する積極的な所見に乏しいとする研究者の考察は妥当であろうとされた。

なお同委員会では、臨床経過の記載において、検査方法により冠動脈瘤の瘤径に関わる記載がまちまちであり、瘤が増大したか否かについて提出資料のみでは判断が困難であることから、検査法ごと、診断医・主治医の記載コメントごとに時系列に整理した資料の提出が求められ、継続審議とされた。

研究者は同資料を速やかに提出、同委員会は 2 月 28 日に書面回議を開催し、同資料を検討した。その結果、本症例に発生した重篤な有害事象は、冠動脈瘤の自然経過による結果であることが、医学的見地から妥当であると判断された。

先進医療適応評価委員会における以上の検討内容、ならびに研究者より提出された報告書を踏まえ、2011 年 3 月 29 日付で遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会にて、本重大事態の医学的・倫理的審査が行われた。

その結果、先進医療適応評価委員会における検討内容と判断は、妥当であると結論した。

以上の各委員会における検討内容とその審議結果について、病院長への報告の後に、所轄官庁へ最終報告することとした。

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 A 列 4 番とすること。
2. この申請書は、正本 1 通及び副本 2 通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙 () のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。



別紙様式第4

遺伝子治療臨床研究終了報告書

平成23年3月10日

厚生労働大臣 殿
(文部科学大臣)

実施施設	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1 (郵便番号 812-8582)
	名称	九州大学病院 (電話番号: 092-642-5047 (戦略企画課研究支援係)) (FAX 番号: 092-642-5064 (戦略企画課研究支援係))
	代表者 役職名・氏名	九州大学病院病院長・久保千春 (職印)

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の終了報告書を提出します。

記

遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
血管新生因子(線維芽細胞増殖因子: FGF-2) 遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢(閉塞性動脈硬化症、パージャール病)に対する血管新生遺伝子治療臨床研究	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授 前原 喜彦


別紙様式第4の別添

遺伝子治療臨床研究終了報告書

(受付番号)	(初回申請年月日)
	平成14年10月28日

研究の名称	血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクターによる慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、バージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成18年1月31日（承認日） から 60ヶ月間 まで

総括責任者	所属部局の所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	所属機関・部局・職	九州大学病院 第2外科・科長 九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科学・教授	
	氏名	前原 喜彦（まえはら よしひこ） 	
実施の場所	所在地	福岡市東区馬出3丁目1-1（郵便番号812-8582）	
	名称	九州大学病院 第2外科病棟、遺伝子治療室	
	連絡先	福岡市東区馬出3丁目1-1（電話番号092-642-5461）	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	砂川 賢二	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学・教授	副総括責任者：臨床分野、臨床研究の評価と総括 臨床分野からの研究計画の推進
	江頭 健輔	九州大学大学院医学研究院・循環器内科学・准教授	
	米満 吉和	九州大学大学院薬学研究院・客員教授	ベクターの設計、構築、管理、基礎分野からの研究計画の推進 臨床研究の実施、臨床分野からの研究計画の推進、安全性情報収集の指揮監督
	岡崎 仁	九州大学病院・第2外科・助教	
協力研究者	（九州大学病院） 本田 浩（放射線科・教授）、池田 康博（眼科・助手）、郡谷 篤史（第2外科・医員） （九州大学大学院医学研究院） 柳 雄介（ウイルス学・教授）、中川 和憲（病理病態学・講師）、 岡野 慎士（病理病態学・臨床助教）、鬼丸 満穂（病理病態学・助教）、 久良木 亮一（消化器・総合外科学、大学院生）、吉田 久美（薬学研究院・客員助教）、 原田 結（薬学研究院・特別研究生）、斉藤 智（薬学研究院・特別研究生） （外部研究協力者） 永井 美之（理化学研究所感染症研究ネットワークセンター長・名古屋大学名誉教授） 古森 公浩（名古屋大学血管外科・教授）、今泉 勉（久留米大学第3内科・教授） 室原 豊明（名古屋大学器官制御内科・教授） 加藤 篤（国立感染症研究所・ムンプス感染研究部・室長） 長谷川 護（ディナベック株式会社・代表取締役社長）		

<p>審査委員会の開催状況</p>	<p>九州大学病院では、難治性の慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症、バージャー病）による重症虚血肢を対象として遺伝子治療臨床研究「血管新生因子（線維芽細胞増殖因子：FGF-2）遺伝子搭載非伝播型組換えセンダイウイルスベクター（以下開発コードDVC1-0101）による慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症、バージャー病）に対する血管新生遺伝子治療臨床研究（以下、本臨床研究）」を計画、厚生労働大臣の承認（2006年1月31日付）の後、2006年4月1日より被験者リクルートを開始した。</p> <p>以来、のべ19例（2例は再登録のため計17例）が症例登録され、投与前スクリーニング検査ならびに第三者委員会である九州大学病院先進医療適応評価委員会により、適格と判断された12例12肢に対し投与が実施された。</p> <p>全12症例における6ヶ月の既定ビジット終了に伴い、イーピーエス株式会社による全症例報告書（CRF）の固定作業が完了。九州大学高度先端医療センターデータセンターにおける全データの解析（2010年9月末日まで）が行われた。</p> <p>これらを基に総括責任者より「遺伝子治療臨床研究総括報告書」が作成され、本資料を基に平成22年12月18日に最終安全性評価委員会ならびに効果判定委員会（学外疾患専門家特別委員3名を含む）を開催し、詳細な検討が行われた。</p> <p>その結果、「本臨床研究において使用されるレベルの用量において、特定の併存疾患を有しない重症虚血肢患者に対するDVC1-0101の認容性は高く、全身に及ぼす影響も比較的少ないことから、安全に使用できると考えられた。」および「本臨床研究において使用されたレベルの用量において、特に臨床的に歩行機能の持続的な改善および安静時疼痛の持続的な改善に寄与する可能性が考えられた。」とする研究者の結論は、概ね妥当であるという見解に至った。</p> <p>なお、総括責任者より指摘されているように、本臨床研究にて除外されている合併症を有する被験者への安全性については、今後慎重に評価されるべきであること、また症例405において血中ベクターゲノムが14日間に渡り遷延して検出されたことより、生物多様性確保の観点から臨床研究薬の生体内動態については、特に留意する旨、要請された。また当初計画の通り、被験者のフォローアップを臨床研究薬投与後5年間継続して実施すること、また今後の重大事態（重篤な有害事象）の発生においてもこれまで通り継続して追跡ならびに報告を実施することが確認された。</p> <p>以上の最終安全性評価委員会ならびに効果判定委員会における判断は、九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会へ報告され、2011年2月10日に議論された。その結果、最終安全性評価委員会ならびに効果判定委員会の判断は妥当であると判断され、本臨床研究の終了を了承、九州大学病院長へ報告の後、所管官庁へ報告することとした。</p>	
	<p>審査委員会の長の職名</p> <p>九州大学病院遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会・委員長 九州大学生体防御医学研究所 ゲノム機能制御学部門ゲノム病態学分野 教授</p>	<p>氏名</p> <p>谷 憲三郎 </p>
<p>研究の区分</p>	<p>遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究</p>	
<p>研究の概要</p>	<p>FontaineⅢ・Ⅳ度の重症虚血肢による肢切断は、QOLの悪化のみならず生命予後も進行大腸癌より悪い重篤な疾患であり、有効な治療法は確立していない。</p> <p>我々は独自に開発したセンダイウイルスベクターによる血管新生因子（塩基性線維芽細胞増殖因子：FGF-2）を用いた遺伝子治療が下肢重症虚血の救肢に最も効果的であることを動物実験で見出した。</p> <p>本臨床研究計画では、1）ヒトにおけるSeV/dF-hFGF2（開発コード：DVC1-0101）投与の安全性を明らかにし（主要エンドポイント）、2）臨床効果を示すと考えられる投与</p>	

<p>対象疾患</p>	<p>量を決定する（副次エンドポイント）ことを目的とする。 閉塞性動脈硬化症あるいは閉塞性血栓性動脈炎患者〔FontaineⅢ度あるいはⅣ度（Rutherford慢性虚血肢重症度分類Ⅲ度6群を除く）〕で、人工血管あるいは自家静脈グラフトによる大腿動脈以下の血行再建術の適応がなく、2週間の継続した薬物療法（血管拡張剤および／または抗血小板剤）で改善が見られない患者、かつ40歳以上の症例。</p>
<p>実施方法</p>	<p>実施方法「4段階用量漸増オープンラベル試験（治験第Ⅰ・Ⅱa相に相当する臨床研究）」</p> <div data-bbox="574 537 1197 963" style="text-align: center;"> </div> <p>1) 対照群の設定 本研究計画に用いる DVC1-0101 の基本骨格となるセンダイウイルスベクターは、世界的に使用例がないことを鑑み、安全性の検定を主眼とした最大使用量までの用量漸増式とし、対照群はおかない。 第1~第3ステージにおいて3名の患者への投与が終了し、最後の患者への投与から28日以上を経過した時点で「九州大学病院先進医療適応評価委員会」を開催、3名の患者の28日までの全ての臨床データをもとに安全性（急性期）を評価する。 本委員会で安全性に問題がないと判断された場合、総括責任者は、本委員会の結果報告書ならびに参加委員全員の署名または記名捺印を受けた出席リストを添付した議事録および通知書の送付を受けて、次ステージの症例エントリーを開始する。</p> <p>2) 遺伝子導入法 下肢の一方に術前血管造影所見をもとに、20-30カ所をマーキングし、それぞれの部位にベクター液を虚血筋肉内に注入する。血管造影所見を参考に、1症例当たりのベクター力価総量と1カ所当たりの投与量（0.5 ml とする）を一定とし、ベクター液の総投与容量は症例ごとに適宜増減する。</p> <p>3) 併用療法の有無 被験者の不利益を最小限にすること、本臨床研究が安全性試験を主眼にすることを考慮し、併用薬剤に関しては特に制限しない。</p> <p>4) 臨床検査項目及び観察項目 本臨床研究における安全性の判定、有害事象の予見、効果の判定のために、実施計画書に記載した各種検査を実施する。効果判定、安全性評価はそれぞれ効果判定委員会、九州大学病院先進医療適応評価委員会が実施する。</p> <p>5) データ等の信頼性保証 本遺伝子治療臨床研究は、九州大学高度先端医療センターならびにイーピーエス株式会社の協力により、GCP（good clinical practice）と同等のデータの品質管理、監査等が実施</p>

	<p>された。</p> <p>なお本遺伝子治療臨床研究は、以下の法令／省令等を遵守して遂行された。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」 (文部科学省／厚生労働省／告示第二号、平成 16 年 12 月 28 日) 2. 「臨床研究に関する倫理指針」 (厚生労働省告示第四百五十九号、平成 16 年 12 月 28 日) 3. 「遺伝子組換え微生物の使用等による医薬品等の製造における拡散防止措置等について」(薬食発第 0219011 号、各都道府県知事あて厚生労働省医薬食品局長通知、平成 16 年 2 月 19 日) 4. 「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」 (薬発第 1062 号、各都道府県知事あて厚生省薬務局長通知、平成 7 年 11 月 15 日) 5. 「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針の改正について」 (医薬発第 329004 号、各都道府県知事あて厚生労働省医薬局長通知、平成 14 年 3 月 29 日) 6. 「遺伝子組み換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律」 (平成 15 年法律第 97 号)
<p>研究結果の概要及び考察</p>	<p>平成 22 (2010) 年 12 月 18 日、最終安全性評価委員会 (兼第 53 回先進医療適応評価委員会) ならびに効果判定委員会が実施され、九州大学病院高度先端医療センター内データセンターにより集計されたデータ (本臨床研究の開始より全既定ビジット終了後 2010 年 9 月末日まで) の本臨床研究における DVC1-0101 の使用安全性ならびに臨床効能について議論がなされ、以下の結論に達した。</p> <p>データ等の詳細は総括報告書を参照。以下に概略を記す。</p> <p>【1】安全性に関する評価項目の概要</p> <p>1. 有害事象</p> <p>(1) 有害事象の概略</p> <p>有害事象は、投与前 6 例 16 件、投与後 12 例 120 件、計 12 例に 136 件発生した。なお 2010 年 9 月末日現在、臨床研究薬を投与された 12 例中 11 例が生存している。</p> <p>死亡例は 1 例であり、死因は臨床研究薬投与後約 24.5 ヶ月後に発生した既存の間質性肺炎の急性増悪によるものであり、臨床研究薬と因果関係を積極的に示唆する所見に乏しいとされた。また心血管系イベントによる死亡はこれまでに認められていない。</p> <p>有害事象の多くは特定のステージに一致して発生したものでは無かったが、「白血球増多」ならびに「白血球分画異常」(主として好中球分画の増多) はいずれのステージにおいても高頻度に認められた。これらは主として臨床研究薬投与後早期 (直後より 3 日頃まで) に認められているが、臨床研究薬投与前後にソル・メドロール 125 mg/day が 3 日間投与されており、ステロイド剤の影響が考えられた。</p> <p>(2) 所轄官庁へ報告された「重大事態」</p> <p>2010 年 9 月末日現在、遺伝子治療臨床研究実施計画書において定義された「重大事態 (重篤な有害事象)」に該当したものは 4 例 6 件に発生しており、それぞれ発生あるいは認知後 24 時間以内に速報され、先進医療適応評価委員会ならびに遺伝子治療臨床研究倫理審査委員会におけるレビューを経て、想定される因果関係に関する意見を付して最終報告書が所轄官庁へ送付された。最終報告書は厚生科学審議会科学技術部会にて仔細レビューを受け、実施施設の判断の妥当性について審議・了解された。</p> <p>重大事態は第 1 ステージ 3 例 5 件 (症例番号 102, 103, 105) および第 4 ステージ 1 例 1 件 (403) に発生しており、特に臨床研究薬の増量に依存した頻度の増加は認められていない。</p>

6 件中最終的に「原疾患（臨床研究の対象疾患）の進行と判断することが妥当」とされたもの 2 件、「偶発症と判断することが妥当」とされたもの 2 件、「当該疾患（臨床研究の対象疾患以外）の進行と判断することが妥当」とされたもの 1 件、そして臨床研究薬投与後比較的短期間（15 日目）に発生したことから「可能性は否定できない」とされたもの 1 件であった。

いずれの事象も、臨床研究薬の投与の影響を完全に否定することは困難であったため、概ね臨床的な経過および医学的な考察により、因果関係が推察された。

また臨床研究中止を委員会が勧告する根拠となるべき有害事象は無かった。

（3）CTCAEver4.0 における Grade 3, 4 に該当する有害事象

臨床研究薬 DVC1-0101 の投与に関わる有害事象は、抗がん剤に汎用される CTCAE（common terminology criteria for adverse events）ver. 4.0（日本語訳 JCOG 版）を基に分類された。

CTCAEver.4.0 における Grade 4 相当の有害事象は認められなかった（0 例 0 件）。

CTCAEver.4.0 における Grade 3 相当の有害事象は 4 例 8 件に認められた。多くは第 1 ステージで検出されており、用量依存性は認められなかった。

（4）副作用

臨床研究薬 DVC1-0101 の投与との因果関係がある、あるいは疑われる有害事象は、副作用として判断される。因果関係の判断は先進医療適応評価委員会においてなされた。

「明確にあり」と判断された有害事象は認められなかった（0 例 0 件）。

「多分にあり」と判断された有害事象は、臨床検査値における「C-反応性蛋白増加」であり、全ては第 1 ステージに検出された（2 例中 2 件）。

「可能性を否定できない」と判断された有害事象は、9 例 47 件に認められたが、用量依存性は認められなかった。

2. 臨床研究薬体内動態

（1）ベクターゲノム検出検査

（14 日以内：nested real-time RT-PCR 法、検出限界：0.1 ゲノムコピー/μl）

尿中ベクターゲノム検出検査では、既定のタイムポイントいずれにおいても、全例で陰性であった。

血中ベクターゲノム検出検査では、12 例中 3 例に陽性所見が検出され、内訳は第 3 ステージ 1 例、第 4 ステージ 2 例であり、用量依存性が推察された。

症例番号 303 および同 401 は DVC1-0101 投与直後（6 時間後）より陽性となり、3 日目ではほぼ消失した。

症例番号 405 は、DVC1-0101 投与直後（6 時間後）より陽性となり、14 日目まで陽性であったがコピー数は徐々に低下し、15 日目に陰転化した。

（2）センダイウイルス力価（14 日以内：トリ血球凝集法）

尿中・血中センダイウイルス力価は、既定のタイムポイントいずれの検体においても、全例で陰性であった。

（3）血清中抗センダイウイルス抗体価（6 ヶ月：ELISA 法）

血清中センダイウイルス抗体価は、既定のタイムポイントいずれの検体においても、全例で疑陽性反応を示したため、「判定不能」とした。

3. 血中炎症性サイトカイン動態

測定したサイトカイン (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ) いずれにおいても、概ね血中レベル上昇は軽度かつ一過性であり、また用量依存性も明らかではなかった。

第1ステージ症例番号 103 において、中等度以上かつ持続性の IL-6 の上昇を認めているが、本症例は罹患肢の潰瘍部に MRSA 感染を来とし、全身性の炎症反応が認められているため、その影響であると推察された。

4. 血中血管新生因子動態 (血清・血漿)

FGF-2 については、血清中・血漿中いずれにおいても上昇レベルは比較的低値であり、変化も一過性かつ用量依存性は認められなかった。

VEGF については、血清レベルの変動はほとんどなく、血漿中の上昇も軽度かつ一過性であり、用量依存性は認められなかった。

HGF については、血清・血漿中の上昇も認めないか、あるいは軽度かつ一過性であり、用量依存性は認められなかった。症例番号 103 で 14 日目に血清 HGF レベルの急上昇を認めているが、本症例は罹患肢の潰瘍部に MRSA 感染を来とし、全身性の炎症反応が認められているため、その影響であると推察された。

<安全性に関する考察と結論>

本臨床研究において使用されるレベルの用量において、特定の併存疾患を有しない重症虚血肢患者に対する DVC1-0101 の認容性は高く、全身に及ぼす影響も比較的少ないことから、安全に使用できると考えられた。

なお以上のデータは、本臨床研究における除外基準を有する重症虚血肢患者 (例: 悪性腫瘍が疑われる患者、滲出型糖尿病性網膜症等を有する患者、腎不全を有する患者、等) は含まれていないため、これらを有する症例における安全性については、別途の評価が必要である。また最大投与量 (5x10⁹ ciu/60 kg) の投与を受けた 1 例において DVC1-0101 の遺伝子配列が約 2 週間認められたことから、「遺伝子組み換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律」の観点から、被験者の隔離解除に関しては、一定の配慮が必要であると考えられた。

【2】臨床効能に関する評価項目の概要

本臨床研究の試験デザインは「4段階用量漸増オープンラベル試験 (治験第 I・IIa 相に相当する臨床研究)」であり、有効性を判定するものではない。従って有効・無効という表記は使用せず、改善・不変・悪化等の表記を使用した。

1. 客観的評価項目

(1) 臨床病期分類における評価

本臨床研究では、a) 安静時疼痛の有無・程度、b) 潰瘍の大きさ、c) 仰臥位での ABPI、d) 仰臥位での TPI、e) PVR を指標に各タイムポイントにおける臨床病期 (別添総括報告書表 1 参照) が決定され、DVC1-0101 投与前後における変化が、同表 2 の指数を基に記録された。なお運動付加後の足関節血圧 (AP: ankle pressure) は、(2) 歩行機能評価項目: トレッドミルによる、にて得られたデータを使用した。

臨床研究期間最終 visit の 6 ヶ月時点において、全 12 例中改善率 (やや改善以上) = 58.3% (12 例中 7 例)、当初より期待された臨床薬効を示すと考えられる第 2 ステージ以降のみに限定すると、改善率 (やや改善以上) = 77.8% (9 例中 7 例) であった。

臨床病期はその後 12 ヶ月まで追跡されているが、6 ヶ月時点と比較して症例番号 203 で 1 段階上昇、403 で 1 段階低下、405 は観察継続中であり、それ以外の被験者では 6 ヶ月目の状態を維持していた。

a) 安静時疼痛の有無・程度

本臨床研究では鎮痛剤の内服頻度を指標とし、以下の5段階評価を実施した。

- 1：痛みは全く感じない
- 2：まれに痛みを感じる（鎮痛剤不要）
- 3：時々鎮痛剤が必要
- 4：常時鎮痛剤が必要
- 5：鎮痛剤を使用しても痛みのために夜眠れない

対象下肢が切断された2例を除く10例中、投与前と比較して6ヶ月後に一段階以上の改善を認めた症例は80%（10例中8例）であった。1例（症例番号102）は不変、1例（症例番号305）は一過性に改善するも、以後一段階悪化した。

当該数値は順序尺度データであり、検定に使用することは統計学的に好ましくないと考えられるが、参考としてWilcoxon signed-rank testを適応すると、1ヶ月後： $P<0.01$ 、2ヶ月後： $P<0.01$ 、3ヶ月後： $P<0.05$ 、4ヶ月後： $P<0.01$ 、5ヶ月後： $P<0.05$ 、6ヶ月後： $P<0.05$ となり、有意に抑制されていた。

b) 潰瘍の大きさ

虚血性潰瘍を有する被験者は3例のみ登録された（第1ステージ2例、第4ステージ1例）。

第1ステージの2例（症例番号102、103）はDVC1-0101投与後も改善を認めず、その後切断（各々下腿切断、趾切断）に至った。

第4ステージの1例（症例番号403）は、DVC1-0101投与後速やかに改善・上皮化し、完全に消失した。6ヶ月間の再燃は見られなかった。

c) 仰臥位でのABPI

全測定ポイントにおいて、ほとんど変化は認められなかった。

d) 仰臥位でのTPI

全測定ポイントにおいて、概ね変化は認められなかったが、DVC1-0101投与後1ヶ月において上昇する傾向が認められた（paired t -test, $P=0.3314$ 、統計学的有意差なし）。

e) PVR

対象下肢が切断された2例を除く10例が6ヶ月間継続して測定された。

うち、投与前に波形が認められなかった症例は7例であった。

この7例中、少なくとも1回以上同趾の波形が認められるようになった症例は6例（85.7%）であったが、測定時期により波形が認められない場合も混在していた。

(2) 歩行機能評価：トレッドミルによる

本臨床研究では、歩行機能の変化を検出するため、検査可能な症例に対しトレッドミル検査を実施した。評価指標としては、a) 最大歩行可能距離（ACD: absolute claudication distance）およびその変化率、b) 跛行出現距離（COD: claudication onset distance）およびその変化率を使用した。

a) 最大歩行可能距離（ACD）

最大歩行距離の平均推移については、投与前平均値と比較して、

バージャー病を除く場合（6例）：2, 3, 5, 7, 12ヶ月後

バージャー病を含む場合（8例）：2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12ヶ月後

において、統計学的に有意な改善を示した（paired t -test, $P<0.05$ ）。

その他のタイムポイントにおいても、有意では無いものの統計学的な改善傾向を認めた。

最大歩行距離増加率の平均推移については、投与前平均値と比較して、
バージャー病を除く場合（5例）：2, 3, 7, 12ヶ月後
バージャー病を含む場合（7例）：2, 3, 12ヶ月後
において、統計学的に有意な改善を示した（paired *t*-test, $P<0.05$, $P<0.01$ ）。
その他のタイムポイントにおいても、有意では無いものの統計学的な改善傾向を認めた。

b) **跛行出現距離 (COD)**

跛行出現距離の平均推移については、投与前平均値と比較して、
バージャー病を除く場合（6例）：2, 3, 5ヶ月後
バージャー病を含む場合（8例）：2, 3, 4, 5, 6, 7, 12ヶ月後
において、統計学的に有意な改善を示した（paired *t*-test, $P<0.05$ ）。
その他のタイムポイントにおいても、有意では無いものの統計学的な改善傾向を認めた。

跛行出現距離増加率の平均推移については、投与前平均値と比較して、
バージャー病を除く場合（5例）：3ヶ月後
バージャー病を含む場合（7例）：1, 2, 3ヶ月後
において、統計学的に有意な改善を示した（paired *t*-test, $P<0.05$ ）。
その他のタイムポイントにおいても、有意では無いものの統計学的な改善傾向を認めた。

(3) **その他参考とする評価項目**

a) **サーモグラフィ**

投与後と比較し、DVC1-0101 投与後1ヶ月では、投与肢と非投与肢の温度差は統計学的に有意に改善していた（paired *t*-test, $P<0.05$ ）。その他のタイムポイントでは、差が減少する傾向を認めたが、統計学的に有意ではなかった。

b) **レーザードップラー血流測定**

一定の傾向は認められなかった。

c) **血管造影**

小血管の増加所見を認める症例と、むしろ減少所見を認める症例が混在しており、用量依存性など一定の傾向は認められなかった。

2. **主観的評価項目**

SF-36ver2 の一部の指標（日常役割機能、身体の痛み）において改善傾向を認めるも、全体としては大きく変化した指標は得られなかった。

<臨床効能に関する考察と結論>

本臨床研究はオープンラベル試験として実施されており、有効性を判定することは不可能であるが、投与前後の各指標の経時的変化を追跡することにより、持続性かつ有意に変化する指標を明らかにすることを目標とした。

その結果、本臨床研究において使用されたレベルの用量において、特に臨床的に歩行機能の持続的な改善および安静時疼痛の持続的な改善に寄与する可能性が考えられた。

一方、本臨床研究にて測定された surrogate marker については、持続して安定した結果を示す指標は少なく、後期第 II 相においては、DVC1-0101 の薬効におけるエンドポイントとして適切ではないと考えられた。

研 究 成 果 の 公 表 状 況	<p>(学会等発表)</p> <p>第 49 回日本脈管学会総会 (平成 20 年 10 月 24 日、東京) パネルディスカッション：どの血管新生療法が臨床で最も有効か 伊東啓行「慢性重症虚血肢に対する FGF-2 遺伝子搭載センダイウイルスベクターを用いた新規血管新生遺伝子治療臨床研究：中間報告」</p> <p>平成 21 年度 文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム 成果報告会 (平成 22 年 3 月 6 日、東京) 米満吉和「高性能国産新規 RNA ウイルスベクターによる虚血肢治療用バイオ製剤の開発」</p> <p>第 9 回 遺伝子治療シンポジウム (平成 23 年 2 月 1 日、大阪) 米満吉和「センダイウイルスベクターを基盤としたバイオ医薬品の開発」</p> <p>(論文等公表)</p> <p>伊東啓行、米満吉和、井口博之、福永亮太、吉田久美、居石克夫、前原喜彦 慢性重症虚血肢に対する FGF-2 遺伝子搭載センダイウイルスベクターを用いた新規血管新生遺伝子治療臨床研究：中間報告 脈管学 J Jpn Coll Angiol 50:309-314, 2010.</p> <p>米満吉和、吉田久美、内山麻希子、中西洋一、前原喜彦 特集「文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム 成果報告会」 ⑥高性能国産新規 RNA ウイルスベクターによる虚血肢治療用バイオ製剤の開発 臨床評価刊行会 臨床評価 38:520-526, 2010.</p>
----------------------	--

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 A 列 4 番とすること。
2. この申請書は、正本 1 通及び副本 2 通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙 () のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあつては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。